

УДК 616.62

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — уникальная педиатрическая проблема

В.И. Кириллов, д.м.н., профессор, **Н.А. Богданова**, к.м.н., доцент,
Н.Б. Серебровская, к.м.н., доцент

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье, посвященной уникальной детской патологии — пузырно-мочеточниковому рефлюксу, рассматриваются эпидемиологические, клинические особенности и методы диагностики указанного состояния, а также его последствия в виде различных вариантов рефлюксной нефропатии. Подчеркиваются важность диагностики ранних признаков нефросклероза и актуальность поиска методов ренопротективной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РЕФЛЮКСНАЯ НЕФРОПАТИЯ, БИОМАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, РЕНОПРОТЕКЦИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кириллов В.И., Богданова Н.А., Серебровская Н.Б. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — уникальная педиатрическая проблема. *Медицинский оппонент* 2021; 1 (13): 42–47.

UDC 616.62

Vesicoureteral Reflux Is a Unique Pediatric Problem

V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova, N.B. Serebrovskaya

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov», Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

RESUME. The article, devoted to a unique pediatric pathology — vesicoureteral reflux, examines the epidemiological, clinical features and methods of diagnosis of this condition, as well as its consequences in the form of various variants of reflux nephropathy. The importance of the diagnosis of early signs of nephrosclerosis and the relevance of the search for methods of renoprotective therapy are emphasized.

KEYWORDS: REFLUX NEPHROPATHY, BIOMARKERS OF RENAL DAMAGE, RENOPROTECTION

FOR CITATION: Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Serebrovskaya N.B. Vesicoureteral reflux is a unique pediatric problem. *Meditsinskiy opponet* = *Medical Opponent* 2021; 1 (13): 42–47.

Введение

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) присущ детскому возрасту, и истоки его встречаемости у взрослых, как правило, лежат именно в этом периоде жизни. Приводимые показатели частоты ПМР у детей (0,4–2,0%) несут крайне условный характер ввиду асимптоматического течения и использования инвазивных процедур для его диагностики. У грудничков частота ПМР может достигать 50% и более. По мере взросления в большинстве случаев ПМР спонтанно купируется, как правило, не нанося заметного повреждающего действия на почки. Подобная закономерность объясняется изначально коротким интрамуральным от-

делом мочеточника, не обеспечивающим надежное замыкание соустья, а также незрелым механизмом опорожнения мочевого пузыря. Достаточно быстро (ориентировочно к 5 годам) мочеточник как бы «врастает» в детрузор. Меняется угол впадения в мочевой пузырь. Таким образом устанавливается взрослая модель мочеиспускания, что в конечном итоге приводит к исчезновению ПМР.

ПМР в раннем детстве имеет, как правило, фетальное происхождение. Антенатально установленный ПМР подтверждается после рождения примерно в 50% случаев. Внутриутробный уростаз вследствие ПМР вмешивается в механизмы нефрогенеза с формированием гиподисплазии или дисплазии почек и/или способствует развитию нефросклероза [1].

ПМР в раннем детстве имеет, как правило, фетальное происхождение. Антенатально установленный ПМР подтверждается после рождения примерно в 50% случаев



Это объясняет высокую частоту тяжелых вариантов ПМР в раннем детстве. Пропорции степеней ПМР меняются у старших пациентов в сторону преобладания ПМР 1–2. Это, по-видимому, обусловлено их меньшей манифестацией, объясняющей более позднюю диагностику.

Все же причины возрастных классификационных особенностей не вполне ясны. В частности, почему «пропадают» тяжелые рефлюксы, а не нарастают

Наиболее неблагоприятным последствием ПМР является развитие нефросклероза, то есть так называемой рефлюксной нефропатии (РН), с возможным исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН)



по частоте с течением времени, принимая во внимание явную тенденцию к прогрессированию патологии в целом ряде случаев. Большую частоту тяжелых ПМР у мальчиков привлекательно объяснить их склонностью к развитию дисплазий почек и нефросклероза на фоне нарушений оттока мочи. В общей популяции ПМР встречается чаще у девочек (в виде сравнительно более легких вариантов).

Известны три фактора, способствующие ПМР (помимо физиологических особенностей терминального отдела мочеточника у маленьких детей): диспластические изменения пузырно-мочеточникового соустья, дисфункции мочеиспускания и воспалительные процессы мочевого пузыря. Первый из них обычно сопровождается аномалиями развития органов

мочевой системы (ОМС) и чаще сочетается с тяжелыми вариантами ПМР. Нарушения уродинамики из-за детрузорно-сфинктерной дисфункции чаще встречаются у девочек (что объясняет большую частоту ПМР), за исключением обструктивной уропатии у мальчиков вследствие инфравезикальной обструкции (клапанов задней уретры). Существует определенная вероятность роли цистита (особенно в случае его локализации в треугольнике Льево) в развитии ПМР. С учетом указанных факторов представляется целесообразным внесение в протокол ведения детей с ПМР исследования уродинамики и цистоскопии.

Способы диагностики

Основным методом диагностики ПМР остается микционная цистоуретрография (МЦУГ). Она проводится после нормализации анализов мочи. Попытки заменить данное исследование радиоизотопной цистографией (прямой или непрямой), обладающей преимуществом в виде снижения лучевой нагрузки, пока не привели к однозначным результатам ввиду невозможности определить степень ПМР и вероятности ложноположительных результатов.

УЗИ почек в В-режиме даже в модификации с наполненным и опорожненным мочевым пузырем позволяет лишь заподозрить ПМР (по пиелоктазии). По нашим данным, только в половине случаев подтверждается цистографией. Определенной альтернативой рутинного обследования является сонография почек с введением в мочевой пузырь эхоплотных препаратов, а также газовая цистография. Эти способы хотя и исключают рентгеновское облучение, но также относятся к инвазивным методам.

На основе клинических характеристик ПМР у детей могут быть предложены следующие показания к проведению МЦУГ (табл. 1), первый из которых следует отнести к главным. Два последующих показания включают клиничко-лабораторные

Таблица 1. Показания для проведения МЦУГ

Table 1. Indications for VCUG

1	Рецидивирующая ИМС, в том числе с симптоматическими температурными «свечами» Recurrent urinary infection, including those with symptomatic thermal plug
2	Стойкий мочевой синдром в грудном возрасте Persistent urinary syndrome in infancy
3	Расстройства мочеиспускания в грудном возрасте (эквиваленты тенезмов, прерывистая струя и др.) Urinary disorders in infancy (equivalents of tenesmus, intermittent stream, etc.)
4	Антенатальная или стойкая постнатальная пиелоктазия (> 10 мм) Antenatal or persistent postnatal pyelectasis (> 10 mm)
5	Семейный анамнез Family medical history

Золотым стандартом диагностики РН принято считать результаты статической нефросцинтиграфии с димеркаптосукциновой кислотой, меченной изотопом технеция ($^{99m}\text{Tc-DMSA}$)



признаки с акцентом на первый год жизни. Это мочевого синдром, к практически единственным причинам которого (принимая во внимание казуистические случаи гломерулопатий) следует отнести аномалии мочевых путей, в том числе ПМР. Указанные дизурические расстройства достаточно сложно обнаружить у грудных детей, и для их выявления рекомендуется ведение «мочевого дневника».

С помощью УЗИ почек с 22–24-й недели внутриутробного периода начинает визуализироваться лоханка, и тяжелые варианты ПМР с явной их дилатацией могут быть диагностированы антенатально. Пиелозктазия у детей может носить транзиторный характер. Он связан с острой инфекцией мочевой системы (ИМС) или переполнением верхних отделов мочевых путей, представляющих собой относительно замкнутую систему. Случаи со стабильной пиелозктазией требуют нефрологического обследования. К предполагающим ПМР моментам рекомендуется относить наличие патологии у ближайших родственников.

Наиболее неблагоприятным последствием ПМР является развитие нефросклероза, то есть так называемой рефлюксной нефропатии (РН), с возможным исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Подобные неблагоприятные последствия чаще всего наблюдаются при диагностике ПМР в первые годы жизни у детей с изначально нарушенной функцией почек и/или артериальной гипертензией [2]. Для объективной оценки вклада РН в развитие ХПН необходимы длительные проспективные наблюдения, учитывая очень медленное, но неуклонно прогрессирующее течение патологии, тогда как подавляющее большинство исследований по данной проблеме крайне ограничено по срокам камамнеза, не затрагивающим, как правило, взрослый возраст, не говоря уже о потере сведений о дальнейшей судьбе целого ряда пациентов. Вполне вероятно, что в разворачивающихся в последнее время дискуссиях о том, является ли ПМР легким или тяжелым состоянием, победит вторая точка зрения.

ПМР достаточно часто сочетается с ИМС, рецидивирующее течение которых относится к показаниям для проведения цистографии. Ретроградный заброс инфицированной мочи в верхние отделы мочевой системы является причиной развития восхо-

дящего пиелонефрита, основного патогенетического варианта данной нефропатии. Считается, что присоединение к ПМР тубулоинтерстициального воспаления усиливает вероятность и тяжесть РН [3]. Индуцированное инфекцией склерозирование почек зависит от наличия рефлюксирующих сосочков, локализирующихся обычно на полюсах органа, посредством которых уропатогены проникают в тубулярный аппарат и вызывают воспаление с вероятностью последующего нефросклероза.

Тем не менее соотношение вклада самого ПМР и сопутствующей ИМС в это патологическое состояние до сих пор обсуждается [4], в том числе в связи со случаями РН в «стерильных» условиях. Кроме того, Н.Н. Wang и соавторы [5] не выявили у детей корреляции между рубцовыми изменениями и рецидивирующими ИМС на фоне антимикробной профилактики.

Все же на сегодняшний день общепринятая тактика медицинского обслуживания детей с ПМР включает антимикробные мероприятия. Патогенетические механизмы развития нефросклероза во многом сходны (независимо от вида патологии) и обуславливаются продукцией ряда биологически активных субстанций: провоспалительных цитокинов, токсических энзимов, супероксидных радикалов и в последующем — профиброгенных медиаторов и факторов роста. В этих процессах на ранних этапах принимают участие нейтрофилы, а затем — мононуклеары (Т-лимфоциты, макрофаги), эффекторы иммунопатологических реакций.

Остаются до конца неизвестны причины, по которым в сходных клинических ситуациях в одних случаях происходят супрессия острых повреждений и бактериальный клиренс, а в других — продолжение тубулоинтерстициального воспаления и формирование фиброза. Имеющиеся на этот счет предположения, в том числе основанные на результатах иммунологических исследований, носят сугубо теоретический характер и находятся за рамками данной публикации.

Золотым стандартом диагностики РН принято считать результаты статической нефросцинтигра-

Необходимо отметить, что показание к оперативному вмешательству нуждаются в определенном переосмыслении ввиду того, что, как это ни парадоксально, не так мало доказательств прогрессирования РН после антирефлюксной операции



фии с димеркаптосукциновой кислотой, меченной изотопом технеция ($^{99m}\text{Tc-DMSA}$), которую в определенной степени можно отнести к альтернативам рутинной микционной цистоуретрографии, принимая во внимание практическое отсутствие высоких степеней ПМР в случае нормальной радиоизотопной картины [6]. В числе недостатков метода следует выделить необходимость его повторного проведения через 6 месяцев для подтверждения стойкости выявленных изменений, а также ряд других погрешностей [7].

Экскреторная урография диагностирует далеко зашедший рубцовый процесс определенной локализации. Ультразвуковое исследование почек, в том числе в режиме доплерографии, во многом повторяет указанные недостатки и, кроме того, отличается достаточной субъективностью.

Одной из самых актуальных проблем РН является диагностика ранних признаков нефротического синдрома, от наличия которых зависит тактика медицинского поведения. К кандидатам на эту роль с различной степенью доказательности можно отнести лабораторные показатели, основанные на определении субстанций, участвующих в патогенезе почечных изменений, а также образующихся в результате ренальных повреждений: интерлейкины — 6, 8, 10, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, трансформирующий фактор роста (ТФР- β 1), молекулу почечного повреждения (КИМ- α), липокалин (NGAL), ангиотензин II (АТ II), микропротеины (проксимальные канальцевые повреждения), альбумин и псевдохолинэстеразу (гломерулярные повреждения), α 1-глюкозидазу (проксимальные канальцевые и петлевые повреждения), оксипролин, прокальцитонин [8].

Не вдаваясь в подробности, необходимо отметить диагностические особенности некоторых из перечисленных биомаркеров. В частности, содержание так называемых молекул острого почечного повреждения КИМ1 и NGAL достоверно повышается, как правило, при тяжелых нефропатиях, а АТII и ТФР-1 нарастают даже при легких вариантах [9]. Считавшийся долгое время классическим маркером системной воспалительной реакции прокальцитонин оказался чувствительным предиктором ренального рубцевания [10]. В собственных исследованиях мы показали диагностическую значимость при легких формах ПМР совокупного нарастания низкомолекулярных протеинов, намного превосходящего результаты определения отдельных белков данного класса [11]. Поиск простых и неинвазивных методов диагностики ранних признаков нефросклероза должен быть продолжен в целях своевременного проведения ренопротективных мероприятий.

Обнаружение генетической составляющей РН идет на протяжении многих лет. Прежде всего это касается семейных случаев ПМР, при которых, кроме повышенной вероятности самой патологии, у sibсов отмечается и значимое преобладание неблагоприятных исходов. Была также установлена связь предрасположенности к РН с особыми видами человеческого лейкоцитарного антигена (системой HLA). О возможной роли генетических факторов в развитии РН свидетельствует большая вероятность высоких степеней ПМР при САКУТ-синдроме (congenital anomalies of kidney at urinary tract) [12], имеющем наследственную сцепленность. В последнее время из-

Диагностика ПМР
не сложна, но здесь
главным препятствием
является бессимптомный
характер течения,
обуславливающий
необходимость
определенных показаний
для рентгенологического
исследования



учалось значение полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в прогрессировании нефропатий. Несмотря на неоднозначность суждений о частоте различных генотипов АПФ при РН, все же нельзя исключить связь предрасположенности к развитию почечных рубцов у детей с вариантом D/D [13].

Методы лечения

Кардинальной проблемой медицинского обслуживания пациентов с ПМР является решение вопроса о выборе метода лечения: консервативного или оперативного, показания к которым представлены в **табл. 2**. Учитывая пограничный характер патологии, тактика ведения детей вырабатывается коллегиально нефрологами совместно с урологами. По количеству показаний создается впечатление о больших шансах оперативного вмешательства. К ним относятся ПМР 3–4, аномалии развития ОМС и локализации устьев мочеточников, часто сопровождающиеся признаками нефросклероза, а также повторные рецидивы ИМС и мужской пол пациентов. На самом деле таких детей не так много, поэтому большинство рефлюксов обслуживается консервативно.

Обычно последнему подвергаются пациенты с ПМР 1–2, особенно младшего возраста, с учетом высокой вероятности спонтанного купирования. При наличии дисфункций мочеиспускания или цистита проводится соответствующая терапия в надежде на исчезновение ПМР. Тем не менее встречаются и неоднозначные клинические ситуации. В частности, ПМР 1–2 у детей старшего возраста или в сочетании с рецидивами ИМС. Решающим здесь, а также в других случаях является наличие РН даже с единичными очагами нефросклероза, червятыми генерализацией и поэтому предполагающими хирургическое лечение.

Необходимо отметить, что показания к оперативному вмешательству нуждаются в определенном переосмыслении ввиду того, что, как это ни парадоксально, не так мало доказательств прогрессирования РН после антирефлюксной операции [14]. Возможно,

Таблица 2. Показания к вариантам лечения ПМР

Table 2. Indications for vesicoureteral reflux treatment options

Консервативное лечение Conservative treatment
ПМР 1–2 Vesicoureteral reflux 1–2
Младший возраст Young children
Дисфункции мочеиспускания Voiding dysfunction
Цистит Cystitis
Оперативное лечение / реимплантация мочеточника Surgical treatment / reimplantation of the ureter
ПМР 3–4 Vesicoureteral reflux 3–4
Старший возраст Older children
Сопутствующие аномалии развития ОМС Abnormal development of urinary tract organs
Аномалия локализации устьев мочеточников Ureteral opening localization anomaly
Рецидивирующие ИМС, особенно в виде пиелонефритических атак Recurrent urinary infection, especially pyelonephritic attacks
Признаки РН Signs of reflux nephropathy
Мужской пол Male

распространение, в последнее время подвергается сомнению, прежде всего по причине развивающихся осложнений или неудач, требующих повторных, но уже радикальных вмешательств [15].

Консервативный подход, помимо повышенного приема жидкости и режима частых (не реже чем через 3 часа) мочеиспусканий, включает медикаментозное лечение предрасполагающих состояний (дисфункций мочеиспускания и сопутствующей ИМС) М-холинолитиками, ноотропами и рекомендованными протоколами антибактериальными средствами. Принимая во внимание вероятность прогрессирования нефросклероза при рецидивирующих ИМС (новая пиелонефритическая атака = новый почечный рубец), используется метод длительной профилактики обострений с помощью малых доз уросептиков (особенно в зарубежной нефрологической практике) [16]. Эффективность подобных мероприятий продолжает изучаться.

Рассматриваются новые возможности снижения риска почечного рубцевания благодаря использованию противовоспалительной терапии. В частности, в плацебо-контролируемых исследованиях показан превентивный эффект трехдневной терапии метилпреднизолоном в сочетании с антибиотиками

в ряде случаев такое связано с сохранением уростаза вследствие интермиттирующего ПМР. Целесообразность эндоскопической коррекции ПМР, получившей достаточно большое и не всегда оправданное у детей с острым пиелонефритом, повторно обследованных через 6 месяцев [17]. Данные пилотные наблюдения базируются на многих предварительных экспериментальных работах с использованием не только кортикостероидов, но и других антифлогенных медикаментов: циклофосамида и нестероидных противовоспалительных средств [18].

В плане лечебных мероприятий, направленных на снижение вероятности и темпов нефросклероза, заслуживает внимания применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в целях нивелирования внутриклубочковой гипертензии. Как было показано, в том числе Н.М. Зайковой и соавторами [19], длительное назначение (до трех лет) подобных средств у детей с РН без артериальной гипертензии, особенно с типами А и В, задерживает образование новых почечных рубцов. При изыскании других нефропротективных мероприятий открываются перспективы применения антиоксидантов при хронических заболеваниях почек, характеризующихся мембранолитическими процессами под влиянием супероксидных радикалов. Продемонстрировано предотвращение образования почечных рубцов у животных с пиелонефритом под влиянием витаминов А и Е.

Нельзя не упомянуть о проблеме иммунокорригирующей терапии, разрабатываемой отечественными авторами в целях стимуляции защитных от инфекции механизмов еще с тех времен, когда устойчивость макроорганизмов к препаратам не представляла серьезной опасности. С появлением нарастающей антибактериальной резистентности указанный подход представляется в большой степени актуальным и рассматривался нами ранее [20].

Выводы

Истоки большинства случаев ПМР лежат в раннем детстве, и если он спонтанно не купировался, то способен приводит к формированию нефросклероза, то есть рефлюксной нефропатии, с исходом в хроническую почечную недостаточность, как правило, в подростковом или зрелом возрасте. Диагностика ПМР не сложна, но здесь главным препятствием является бессимптомный характер течения, обуславливающий необходимость определенных показаний для рентгенологического исследования. Большие трудности возникают в отношении идентификации рефлюксной нефропатии, особенно на ее ранних стадиях, когда отсутствуют явные визуальные признаки нефросклероза. На помощь приходят так называемые маркеры почечного повреждения. Их диагностическая ценность продолжает изучаться.

Тактика медицинского обслуживания детей с ПМР разрабатывается коллегиально урологами и нефрологами. Антирефлюксные хирургические вмешательства проводятся при тяжелых вариантах ПМР обычно с признаками рефлюксной нефропатии. Консервативное лечение сводится к минимизации причин ПМР и исхода в РН. К перспективным направлениям в терапии ПМР относятся ренопротективные мероприятия, эффективность которых требует дальнейшей оценки.

Литература/References

- Кириллов В.И., Богданова Н.А. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор заболеваний почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 52: 42–49. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Urodynamic disorders as a pathogenetic factor of kidney diseases in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2007; 52: 42–49. (In Russ.)].
- Swerkersson S., Stokland E., Sixt R. et al. Gender differences in small children with urinary tract infection. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33: 1978–1982.
- Orarska-Napierata M., Wasilewska A., Kuhar E. Urinary tract infection in children: diagnosis treatment, imaging. Comparison of current guidelines. *J. Pediatr. Urol.* 2017; 13 (6): 567–573.
- Morello W., La Scola, Alberici L. et al. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31 (8): 1253–1265.
- Wang H.N., Kurtz M., Logvinenko T. et al. Why does prevention of recurrent urinary tract infection not result in less renal scarring? A deeper dive into the RIVUR treat. *J. Urol.* 2019; 202 (2): 400–405.
- Shaikh N., Spingarn R.B., Hum S.W. Dimercapto succinic acid scan or ultra sound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 5 (7). [Electronic source.] URL: 10/1002/14651858.CD010657.
- Кириллов В.И., Богданова Н.А. Инфекция мочевой системы. Проблемы остаются. Медицинский оппонент 2020; 4: 61–66. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Infection of the urinary system. Problems remain. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent* 2020; 4: 61–66. (In Russ.)].
- Morozova O., Morozov O., Pervouchine D. et al. Urinary biomarkers of latent inflammation and fibrosis in children with vesicoureteral reflux. *Int. Urol. Nephrol.* 2020; 52: 603–610.
- Зайкова Н.М. Клиническая значимость мочевой экскреции ангиотензина II и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в определении степени рефлюксной нефропатии у детей. Медицинский журнал (Белоруссия, Минск) 2012; 1 (39): 38–41. [Zaikova N.M. Clinical significance of urinary excretion of angiotensin II and transforming growth factor $\beta 1$ in determining the degree of reflux nephropathy in children. *Medical Journal (Belarus, Minsk)* 2012; 1 (39): 38–41. (In Russ.)].
- Bressan S., Andreola B., Montini G. et al. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24 (6): 1199–1204.
- Богданова Н.А., Кириллов В.И., Морозов С.Л. Ранние маркеры рефлюкс-нефропатии у детей. Практическая медицина 2017; 10 (111): 43–48. [Bogdanova N.A., Kirillov V.I., Morozov S.L. Early markers of reflux nephropathy in children. *Practical Medicine* 2017; 10 (111); 43–48. (In Russ.)].
- Paralia T., Guco R., Lofaro D. et al. Congenital malformative uropathies (CAKUT) and risk factors for (ESRD) in pediatric age. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 5 (33): 1867–1869.
- Ai J.N., Liu Y., Zeng X. Tetra Association between angiotensin converting enzyme gene in sersion/deletion polymorphism and renal scar risk in children with vesicoureteral reflux: a reappraise meta-analysis. *Scien. Rep.* 2016; 6: 31243. [Electronic source.] URL: 10.1038/PEP31243PMID:27506878.
- Kang M., Lee J.K., Im Y.J. Predictive factors of chronic kidney disease in patients with vesicoureteral reflux treated surgically and followed after puberty. *J. Urol.* 2016; 19 (4): 1100–1106.
- Lee S.J., Jeong S.C., Cnang J.M. et al. Secondary surgery vesicoureteral reflux after failed endoscopic injection: comparison to primary surgery. *Investig. Clin. Urol.* 2016; 57 (1): 58–62.
- Lee T., Park J.M. Vesicoureteral reflux and continuous prophylactic antibiotics. *Investig. Clin. Urol.* 2017; 58 (1): 32–37.
- Huang Y., Chen M., Chic M. et al. Adjuvative oral methylprednisolone in pediatric acute pyelonephritis alleviates renal scarring. *Pediatrics* 2001; 128: e 496.
- Аполихина И.А., Малышкина Д.А. Хронические рецидивирующие циститы: современные подходы к лечению. Медицинский оппонент 2020; 2 (10): 30–34. [Apolikhina I.A., Malyskhina D.A. Chronic recurrent cystitis: modern approaches to treatment. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent* 2020; 2 (7): 30–34. (In Russ.)].
- Зайкова Н.М., Длин В.В., Синицына Н.А. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в профилактике прогрессирования рефлюксной нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Педиатрия 2016; 5 (95): 26–33. [Zaikova N.M., Dlin V.V., Sinityna N.A. The role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of the progression of reflux nephropathy in children with vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 2016; 5 (95): 26–33. (In Russ.)].
- Кириллов В.И., Богданова Н.А. Иммунологические нарушения при инфекции мочевой системы и методы их коррекции. В кн.: Длин В.В., Османов И.М., Чугунова О.Л., ред. Инфекция мочевой системы у детей. М.: М-Арт, 2017: 117–130. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Immunological disorders in urinary tract infections and methods of their correction. Dlin V.V., Osmanov I.M., Chugunova O.L. *Urinary tract infection in children.* Moscow: M-Art, 2017: 117–130. (In Russ.)].

Вклад авторов. В.И. Кириллов, Н.А. Богданова, Н.Б. Серебровская: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova, N.B. Serebrovskaya: development of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.03.2021.

Принята к публикации: 09.03.2021.

Article received: 05.03.2021.

Accepted for publication: 09.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кириллов Владимир Иванович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ*.
ORCID: 0000-0003-0287-6340.

Богданова Наталья Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ*.
ORCID: 0000-0002-8833-9134.

Серебровская Надежда Борисовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ*.

* Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

AUTHORS INFORMATION

Kirillov Vladimir Ivanovich, PhD, Professor of the Pediatric Department, Moscow State University Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0003-0287-6340.

Bogdanova Natalya Alekseevna, PhD, Associate Professor of the Pediatric Department, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0002-8833-9134.

Serebrovskaya Nadezhda Borisovna, PhD, Associate Professor of the Pediatric Department, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

* Address: 127473, Moscow, 20 Delegatskaya St., building 1.
Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.